



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Infermeria i Fisioteràpia

Memòria del Treball de Fi de Grau

¿La prueba de *screening* del antígeno prostático específico disminuye la incidencia y mortalidad de cáncer de próstata en varones?

Georgina Lydia Griffin

Grau de Infermeria

Any acadèmic 2018-19

DNI de l'alumne: X4002212M

Treball tutelat per Dra. Sonia Martínez Andreu

Departament d'Infermeria i Fisioteràpia

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Paraules clau del treball:

Cáncer de próstata, PSA, prueba de cribado, mortalidad, incidencia.

Resumen

Este trabajo trata de una revisión de la bibliografía existente sobre la polémica actual en torno a la prueba del antígeno prostático específico. Es el método de cribado a nivel poblacional para el cáncer de próstata, que se encuentra entre los cánceres con mayor incidencia en varones a nivel mundial. Se recurre a la prueba del PSA para la detección temprana de la condición, antes de ser sintomática, pero se ha visto que sus resultados no son tan beneficiosos como se pensaba, debido a su alta sensibilidad.

El objetivo de este trabajo consiste en evaluar la efectividad de esta práctica tan integrada en nuestro sistema sanitario, recomendado por profesionales, mediante el análisis de evidencia científica existente hasta el momento. Además, se estudiarán los factores que pueden hacer al varón más propenso a obtener un resultado positivo, el gasto económico que supone para el sistema sanitario y posibles pruebas alternativas que demuestren ser más efectivas.

Se realizó la búsqueda exhaustiva en bases de datos científicos (PubMed, CINAHL, Cochrane Library, Annual Reviews, Scopus y CatàlegPlus) con ayuda de descriptores organizados en niveles de búsqueda. De los 10467 artículos identificados, 41 fueron seleccionados por su resumen. Se procedió a su lectura y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, resultando en 23 artículos que cumplían con ellos.

La mayoría de los estudios coincidían en que no existe evidencia suficiente de los beneficios de la prueba, mientras que sí de su invalidez o consecuencias negativas para el paciente. Una minoría encontró beneficios, pero solamente en ciertas poblaciones o grupos de edad y aplicando cambios en requisitos o criterios diagnósticos. Por esto es necesario la aprobación de otra prueba válida que la sustituya.

Abstract

This review aims to discover documents relating to the controversy around screening with the PSA test. It is the most used screening test for detecting prostate cancer, which is situated between the most common cancers worldwide. The test is used for early detection, before the condition becomes symptomatic, but results have shown that it is not as beneficial as it was thought, because of its high sensibility.

The objective of this review is to evaluate the effectiveness of this practice that is so widely used in our health service, recommended by health professionals, by analysing the existing scientific evidence. The factors that could make the patient more probable of obtaining a positive result will also be studied, along with the economic impact and possible alternatives.

The research was carried out through scientific search engines (PubMed, CINAHL, Cochrane Library, Annual Reviews Scopus and CatàlegPlus), with help from descriptors organized into search levels. Out of the 10467 articles identified, 41 were selected due to their abstract. After a complete read, inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in 23 articles.

Most studies matched in saying that there is not enough scientific evidence supporting the test, while confirming its invalidity or negative consequences for the patient. The minority found benefits of its use, but only in some populations or age groups, and by applying changes in requirement or diagnostic criteria. For this reason, the approval of an alternative test is necessary.

Key words: prostate neoplasm, PSA, screening test, mortality, incidence.

Índice

1. Introducción	4-7
2. Objetivos del Trabajo: General y Específico.....	8
3. Estrategia de la Búsqueda Bibliográfica.....	9-11
4. Resultados de la Búsqueda Bibliográfica.....	12-13
5. Discusión.....	14-22
6. Conclusiones.....	23-24
7. Anexos.....	25-35
<i>Anexo 1: Ejecución de la búsqueda bibliográfica</i>	
<i>Anexo 2: Niveles de evidencia según CEBM</i>	
<i>Anexo 3: Grado de recomendación según CEBM</i>	
<i>Anexo 4: Artículos seleccionados</i>	
8. Bibliografía.....	36-38

Introducción

El cáncer de próstata (CdP) es una enfermedad en la que células cancerígenas malignas crecen en la próstata. Es una condición de evolución lenta (antes de considerarse incurable), por lo que se recurre a pruebas de cribado para su detección temprana antes de que sea sintomático ⁽¹⁻³⁾.

Es un ejemplo de tumor detectado por autopsia, debido a que no presenta síntomas durante la vida de la persona (20% de hombres de 45 años y aumenta el porcentaje con la edad), ya que muchos son benignos, y no se puede saber cuántos evolucionarían a malignos y sintomáticos ⁽⁴⁾. El CdP es potencialmente curable: la combinación entre detección temprana e intervención terapéutica se relaciona con una reducción de mortalidad ⁽⁵⁾.

A nivel mundial, el cáncer de próstata es uno de los tumores malignos más comúnmente diagnosticados en hombres y adquiere el quinto puesto en cuanto a mortalidad por cáncer en varones. Supone el 6,6% de muertes totales en hombres. En Europa, se posiciona tercero, tras cáncer de pulmón y cáncer de colon. En cuanto a incidencia, en España es el cáncer más común en varones ^(6, 7).

Existen factores de riesgo de desarrollar CdP, que entre otras son la edad (75% son diagnosticados en hombres >65 años) e historia familiar ⁽⁸⁾, y las variaciones geográficas en incidencia pueden estar atribuidas a la diferencia de raza; factores medioambientales; hábitos o los programas de detección en cada región ⁽²⁾. La susceptibilidad a CdP hereditario es debido a un gen que se adquiere por herencia mendeliana. Por ejemplo, es el cáncer que más probabilidades hay de padecer entre gemelos. Además, los hábitos y condiciones de vida suelen ser similares entre familias, fortaleciendo la relación ⁽⁹⁾.

En cuanto a prevención, la manera más eficaz de reducir la incidencia es eliminando el carcinógeno causante o si no, una estrategia preventiva efectiva. Dado que no existe ningún carcinógeno claro asociado al CdP, su detección temprana es lo que nos da mayor esperanza de reducir el peso de la enfermedad ⁽³⁾. En el caso del CdP existen pruebas de cribado que pretenden identificarla en un estadio temprano y tratable, para no solamente aumentar la tasa de curación sino también mantener o mejorar la calidad de vida de la persona ⁽²⁾. Para que tenga sentido y validez la realización de las pruebas de *screening*, es fundamental la existencia de beneficio del tratamiento ofrecido posteriormente ⁽⁴⁾.

A nivel internacional la prueba por excelencia para el CdP es la del PSA, que va seguida de un examen digital rectal (DRE) o biopsia transrectal guiada por ultrasonido (TRUS) para confirmar el diagnóstico.

Fue introducida la prueba del PSA en 1986 como forma de evaluar la respuesta del paciente al tratamiento, pero luego fue adoptado como manera de cribar a nivel poblacional ⁽⁸⁾. Se ha visto que el 70% de los diagnósticos de CdP ocurren en países desarrollados, donde el PSA está utilizado de manera generalizada. Ha tenido gran impacto en cuanto a incidencia, por lo que habrá mucha diferencia en cifras de casos nuevos entre países donde está implementado y aquellos en los que no. Esta “epidemia” global significará también un aumento de intervenciones sobre el paciente ⁽⁷⁾.

El PSA es el biomarcador más utilizado, incluso con su reputación de dar un elevado número de falsos positivos ⁽¹⁰⁾. Consiste en un análisis sanguíneo que cuantifica el antígeno prostático específico que pasa de la próstata a la sangre. Esta cifra total está compuesta por PSA “libre” y PSA unido a inhibidores o “complejo”. Las unidades de medida son ng/ml. Si este valor de PSA es elevado, el paciente presenta un riesgo mayor de padecer CdP. Eso sí, un PSA elevado puede indicar una variedad de otras condiciones, y puede también fluctuar a lo largo del tiempo ^(1,3). Un resultado positivo, de PSA >4.0 ng/ml (aunque varía según la guía) se asocia a una posibilidad del 30% de desarrollar cáncer de próstata y se plantea una evaluación diagnóstica continuada ^(3,8). Un alto valor de PSA con tumor de gran tamaño y Gleason de alta puntuación (escala que valora el nivel de diferenciación de los tejidos tumorales) se asocia a un peor pronóstico ⁽²⁾.

La realización de “*PSA screening*” tiene lugar en ausencia de síntomas, de forma preventiva, mientras que la “*PSA for cause*” se realiza cuando sí hay síntomas de posible enfermedad ^(2,11).

El diagnóstico definitivo es establecido por análisis histopatológico para la determinación del grado del cáncer (*Gleason Score*), y esto guiará la elección de tratamiento ⁽⁵⁾. Este diagnóstico se realiza por una biopsia guiada por ultrasonido transrectal (TRUS): la inserción de 12 agujas a la próstata para la extracción de tejido. Las biopsias son fiables, pero se cuestiona si el dolor o los riesgos que conllevan están justificadas en todos los casos ⁽¹⁾.

Se esperó que con una detección temprana el número de muertes por cáncer de próstata se reduciría, pero tras 30 años su efectividad ha sido cuestionada. Como consecuencia de

esto, en mayo 2012, la unidad de prevención de EEUU disminuyó su nivel de recomendación a Grado D, recomendando no realizar la prueba en población sana ⁽¹¹⁾. Esta desvalorización es debida al elevado número de falsos positivos, sobrediagnóstico y sobretratamiento de tumores no malignos que conduce a daños innecesarios y morbilidad post-diagnóstico, pudiendo los daños superar los beneficios ^(8,12). Como consecuencia, existe gran falta de confianza en la estimación que realiza la prueba ⁽¹³⁾. Por esto, existe polémica en torno a su utilización. Esto es debido a que, aunque valores alterados de PSA están relacionados con cáncer, falsos positivos frecuentemente ocurren por hipertrofias benignas, prostatitis, cistitis, eyaculación, trauma perianal, o tras examinación o cirugía del tracto urinario ⁽¹⁴⁾.

Por tanto, existen grandes problemas en relación a la prueba: que sea tan ampliamente utilizada y aceptada a nivel global; y la toxicidad relacionada con el tratamiento tras un resultado positivo (altas cifras de biopsias, prostectomías radicales, radioterapia externa, la implantación de “semillas” radioactivas en la próstata, etc) que pueden provocar consecuencias negativas en la vida del paciente. Estas aumentan en gravedad por la proximidad de la próstata al recto, vejiga, uretras y pene, y van asociadas a riesgo de disfunción eréctil, urinario o intestinal a largo plazo ^(3,15).

En cuanto a economía y coste, un mayor gasto sanitario *per cápita* no suele ir relacionado con una mayor intensidad de *screening*, siendo la excepción el CdP. Programas de cribado poblacional se encuentran mayormente en países de altos ingresos, con más recursos disponibles. Entre los países con más gasto en sanidad, 5 de 10 recomienda cribado rutinario o selectivo, comparado con solo 2 de 10 de los países con menos gasto sanitario. También existen grandes diferencias entre países en cuanto a métodos de cribar, edades de comienzo, edad máxima, y el intervalo de tiempo entre pruebas ⁽⁶⁾. Un estudio económico en torno a prevención y *screening* de CdP ha calculado que el gasto sanitario anual en EEUU es de \$450 millones, de los cuales el 72% fueron para biopsias y cuidados post-procedimiento ⁽¹²⁾.

Uno de los primeros y más importantes puntos de inversión fue la publicación de las recomendaciones de USPSTF (United States Preventive Service Task Force) que se posicionaba en contra del PSA, y provocó una reducción de número de personas que se sometieron a ella. Poco después se publicó las recomendaciones europeas, a partir del ERSCP (European Study of Randomized Screening) ⁽¹²⁾.

En estos momentos existen nuevas líneas de investigación de pruebas que pretenden mejorar la identificación de CdP, entre ellas estudiaremos: Stockholm3, AMACR, TRUS, MRI, MRS RM Multiparamétrica, DWI, Exosomas del PSA y Test4k.

Objetivos del Trabajo

Objetivo General

El objetivo general de este trabajo de revisión bibliográfica consiste en determinar la eficacia de la prueba del antígeno prostático específico (PSA) para la detección de cáncer de próstata.

Objetivos Específicos

- Objetivo específico 1: identificar la eficacia de otras pruebas diagnósticas para la detección temprana de cáncer de próstata en varones.
- Objetivo específico 2: explicar las consecuencias en la vida del paciente de un falso diagnóstico.
- Objetivo específico 3: medir el gasto económico para el sistema sanitario de la prueba.

Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Este trabajo consiste en una revisión de la bibliografía existente para responder a la pregunta planteada y explicar si es beneficioso o no la prueba de *screening* del prostate-specific antigen (PSA) en hombres. Para ello se reunió la información necesaria mediante la utilización de bases de datos abiertos o a través de la plataforma de la Universidad de las Islas Baleares, que permite el acceso. Se consultaron documentos de distintas comunidades científicas, revisiones sistemáticas y estudios científicos, en los meses de febrero, marzo, abril y mayo del 2019.

Las bases de datos de las que se han hecho uso son:

- **PubMed:** un motor de búsqueda perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU. Es de libre acceso a MEDLINE y ofrece resúmenes de artículos de investigación biomédica.
- **CINAHL (Cumulative Index Nursing and Allied Health Literature):** herramienta que recoge las publicaciones más relevantes del campo de la enfermería y de las ciencias de la salud. También se encuentra a través del proveedor EBSCOHost.
- **Cochrane Library:** agrupación de estudios bibliográficos para obtener revisiones sistemáticas sobre un tema en concreto, realizados por investigadores en el área de ciencias de la salud.
- **Annual Reviews:** una editorial que pretende sintetizar conocimientos y presentarlas de manera que sea accesible y útil para la investigación.
- **Scopus:** una plataforma de búsqueda que contiene resúmenes y artículos de carácter científico.
- **CatàlegPlus de la Universidad de las Islas Baleares:** herramienta que reúne documentos de varios proveedores distintos.

Como primer paso se extrajeron las palabras clave de la pregunta planteada, que se transformaron en Descriptores de Ciencias de la Salud (DECS), que consiste en la reunión de conceptos controlados para la indización de material científico, permitiendo una jerarquización de los términos para una búsqueda bibliográfica más amplia o más específica. Las palabras resultantes se introdujeron en el buscador de la base de datos para distinguir artículos relacionados con el tema y descartar aquellos que no. Los descriptores adoptaron el rol de guía de la búsqueda y de todo el trabajo en sí.

PALABRAS CLAVE	DESCRIPTORES
Cáncer de Próstata (<i>1r nivel</i>)	Prostate Neoplasm (<i>1r nivel</i>)
Antígeno Prostático específico (<i>1r nivel</i>)	Prostate Specific Antigen (<i>1r nivel</i>)
Prueba de Cribado (<i>2º nivel</i>)	Screening Test (<i>2º nivel</i>)
Incidencia	Incidence
Mortalidad	Mortality

A continuación, se establecieron niveles de búsqueda, para así concordar las búsquedas entre ellas y sean posibles de comparar. El primer nivel de búsqueda es la base, aquellas palabras clave que deben aparecer en los artículos que se encuentren. Estas son “*prostate neoplasm*” y “*prostate specific antigen*”. Es también necesario un segundo nivel de búsqueda para refinar, por lo que pasa a ser “*prostate neoplasm*”, “*prostate specific antigen*” y “*screening test*”. En todas las bases de datos se utilizó el primer nivel de búsqueda, y en aquellos que los resultados eran los buscados, se introdujo el segundo nivel de búsqueda para refinarla. En algunos se requirió buscar con otras combinaciones para reducir los resultados que se han obtenido. Todas las combinaciones se realizaron con ayuda de operadores booleanos: *AND* (inclusión), *OR* (unión) y *NOT* (exclusión). En esta búsqueda se utilizaron *AND* en todos los niveles, y en una se añadió *OR* para ampliar los resultados.

Resumiendo, se utilizó el primer nivel de descriptores en todas las bases de datos mencionadas anteriormente, mientras que en PubMed y Scopus se buscó también con el segundo nivel. En todas excluyendo Scopus, se introdujeron otras combinaciones de las tres palabras claves contenidas en los niveles anteriores, para tal de reencaminar la búsqueda con el objetivo de descartar aquellos artículos que no adecuados para la nuestra revisión bibliográfica. También se utilizó la herramienta ofrecida por algunos buscadores de “artículos relacionados”.

El siguiente paso fue una lectura de los títulos y resúmenes. Tras esto, para la correcta revisión de la información disponible a cerca de nuestro tema, comenzó el proceso de elección de artículos válidos y descarte de los no válidos para nuestra búsqueda. Esto se

realizó mediante criterios de inclusión y exclusión. El objeto de la investigación debían ser hombres, siendo descartados los que estudien a mujeres. Los artículos seleccionados se encuentran escritas en inglés o en castellano, descartando aquellos en otros idiomas. Además, solamente se seleccionan aquellos publicados en los últimos diez años (2009-2019), descartando aquellos que fueron publicados antes del año 2009. No son de interés los artículos enfocados al tratamiento de CdP posterior a su diagnóstico ni los que estudian otras patologías. A continuación, un resumen de los criterios aplicados:

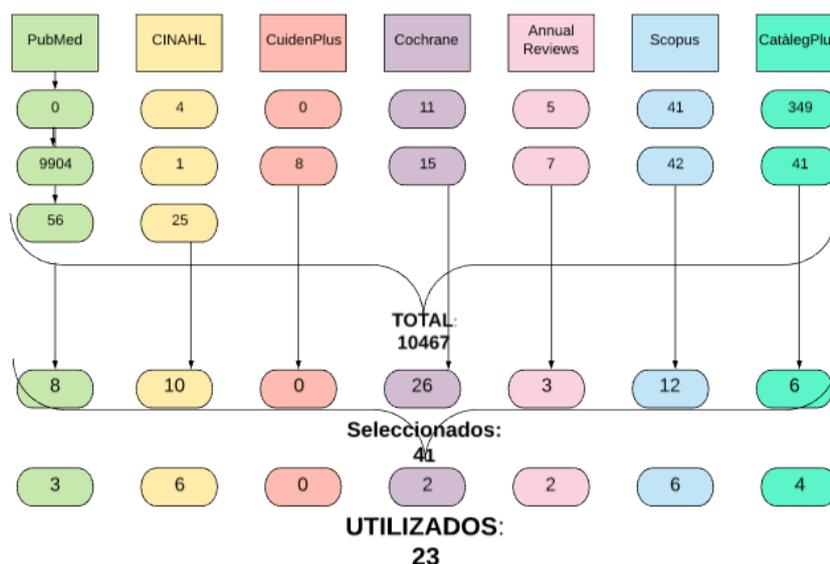
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> · Objeto de estudio: Varones. · Idioma: inglés, castellano. · Estudios publicados a partir de 2009 (en los últimos 10 años). <i>Ajustada según la base de datos.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> · Objeto de estudio: Mujeres. · Idioma: otros. · Estudios publicados antes del 2009. · Estudios enfocados hacia el tratamiento post-diagnóstico de cáncer de próstata. · Hombres con otras patologías que no sea la estudiada.

Resultados de la Búsqueda Bibliográfica

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica extensa y la introducción de las combinaciones booleanas, resultaron un total de 10467 artículos. Tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión y lectura de su resumen quedaron 41, de los cuales, tras una lectura crítica, 23 se utilizaron para la redacción del trabajo. Se descartaron aquellos que no cumplían con los objetivos establecidos. Tres de los artículos seleccionados se obtuvieron por la base de datos de PubMed, seis de ellos de CINAHL, dos de Cochrane, dos de Annual Reviews, seis de Scopus, cuatro de la biblioteca de la UIB y ninguno de CuidenPlus.

Concretando, en el primer nivel de búsqueda se encuentran artículos útiles en CINAHL (4), Cochrane (11), Annual Reviews (5), Scopus (41) y CatàlegPlus (349). En Pubmed y Cuiden Plus no se encontraron artículos relacionados. Tras la aplicación del segundo nivel de búsqueda se obtuvieron en 9904 artículos en PubMed, 1 en CINAHL, 8 en CuidenPlus, 15 en Cochrane, 7 en Annual Reviews, 42 en Scopus y 41 en CatàlegPlus. Tras la aplicación de otra combinación en PubMed y CINAHL, se obtuvieron 56 y 25 artículos respectivamente. Significa un total de 10467 artículos, que se reducen a 41 tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, además de la lectura de su resumen. Finalmente se reducen a 23 los artículos seleccionados tras su lectura completa y descarte de artículos repetidos.

A continuación, una representación gráfica de los artículos seleccionados por bases de datos y niveles:



En el *anexo 1* se adjunta una tabla con la estrategia bibliográfica y sus resultados.

Tras la recopilación de artículos se ha procedido a identificar el tipo de estudio y su nivel de evidencia y grado de recomendación según la escala CEBM. Se han seleccionado mayoritariamente revisiones sistemáticas (trece), de los cuales cinco son de ensayos clínicos aleatorizados, cinco de estudios de cohortes y tres de casos y controles. También se han seleccionado siete estudios de cohortes y tres estudios de casos y controles.

En los *anexos 2 y 3* se presentan la escala de CEBM ⁽¹⁶⁾, que contiene los requisitos que tiene que cumplir el artículo para identificar el nivel de evidencia y grado de recomendación.

En el *anexo 4* se adjunta una tabla que incluye información de cada artículo: título, autores, palabras clave, país, tipo de estudio, grado de evidencia, nivel de recomendación, resumen y referencia en formato Vancouver.

En cuanto al lugar de estudio, la mayoría son de EEUU (doce), seguido de dos de Suecia y dos de Italia. También hay artículos de España, Canadá, India, Polonia, Australia, uno a nivel de Asia, otro Europa y uno a nivel mundial.

Discusión

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica, cabe decir que la mayoría de la información existente en torno a la polémica de la prueba del PSA gira alrededor de los resultados de dos grandes estudios. El primero, de Estados Unidos, el PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian Cancer screening trial*), llevado a cabo en diez estados distintos y a partir del cual se compusieron las recomendaciones del USPSTF. El segundo, el ERSPC (*European Randomized Trial of Screening for Prostate Cancer*) incluye participantes de Holanda, Suecia, Finlandia, Bélgica, España, Italia, Suiza y Francia. Cabe destacar que estos estudios se diseñaron en los años 90 (para su estudio a largo plazo), por lo que su metodología de seguimiento e investigación podría considerarse anticuada ⁽³⁾.

En el caso del PLCO, defiende que un incremento de la realización de pruebas de cribado por PSA no reduciría la mortalidad por CdP. ERSPC, en cambio, concluye que la realización de más pruebas sí equivale a una reducción de mortalidad ⁽³⁾.

La posición intermedia la toma el American Cancer Society, que no apoya la realización rutinaria de la prueba, pero sí dice que cada profesional sanitario debería comunicar a sus pacientes la existencia y opción de comenzar la prueba en hombres de riesgo medio a partir de los 50 años ⁽⁴⁾.

Mientras tanto, estudios europeos concluyen que una determinación de PSA a hombres de 40 años podría ser beneficioso solamente para realizar una jerarquización según el riesgo. Esta establecería cuándo se debería volver a realizar o no la prueba.

En cambio, en el Reino Unido el comité nacional de *screening* no recomienda la prueba. En Japón, su asociación urológica tampoco recomienda el cribado poblacional por PSA, sino que cada individuo debe pedirla, y en ese momento se informa de la evidencia existente. La única excepción serían aquellos con riesgo elevado de CdP por antecedentes familiares ⁽²⁾. Esto provoca gran frustración entre profesionales sanitarios por el hecho de que no se propone una conclusión definitiva ni otro método de cribado válido para sustituirlo, además de la discordancia entre naciones o dentro de un mismo país ⁽⁴⁾.

Esta acumulación de evidencia en contra de la prueba es debido a su inadecuación para la detección de CdP, ya que se comprueba que también detecta condiciones como la hiperplasia benigna o prostatitis, por lo que no es específica ^(4,17).

Aunque el hecho de cribar a una población es aparentemente atractivo, las complejidades logísticas, dilemas éticos y posibles daños de “tratar” a una población sana son subestimados. El PSA es un ejemplo claro de este hecho, ya que desde su creación no cumplía todos los requisitos (de la OMS) para una prueba de *screening*.

El estudio de Adami concluye que la prueba ideal detectaría solamente aquellos tumores malignos que requieren de tratamiento curativo o aquellos que a la larga pasarían a ser sintomáticos. También encuentran que el riesgo absoluto de muerte entre aquellos cribados y los que no es de 0,71 muertes/1000 hombres. Esto quiere decir que se tendría que realizar la prueba en 1410 hombres y tratar de CdP a 48 casos para tal de prevenir una muerte. Otros estudios, directamente no encuentran diferencia estadísticamente relevante de mortalidad entre los dos grupos ⁽⁴⁾.

A esto se suma que aunque no disminuya de manera significativa la mortalidad por CdP, sí aumenta el sobrediagnóstico, tratamiento y daños relacionados con las intervenciones ⁽²⁾. Además, hombres que han recibido recientemente un diagnóstico de CdP presentan más riesgo de eventos cardiovasculares y suicidio ⁽¹⁴⁾.

A favor de la prueba, en los estudios de Ilic y Gejerman, se encontró que aunque el número de hombres diagnosticados era mayor por la existencia de la prueba, la detección de tumores localizados fue mayor en el grupo de hombres que pasaron por ella. Dicho esto, tras la publicación de las recomendaciones de USPSTF, se redujeron el número de pruebas realizadas en un 31%, pero el riesgo de diagnóstico de cáncer avanzado aumentó un 33%. Por tanto, estos estudios concluyeron que la probabilidad de diagnóstico avanzado aumentaría sin la prueba ^(2,12). Por esto, un hecho importante, olvidando los gastos o impacto negativo que pueda tener para aquel con tumor benigno, es una disminución de la probabilidad de CdP metastásico. La detección mediante PSA suele ser temprana, más tratable y con más opciones de tratamiento. Gejerman concluye que sin la prueba del PSA la detección en estado metastásico se triplicaría, por lo que en su ausencia se evitarían intervenciones innecesarias, pero también se perderían oportunidades de diagnosticar en estadios tempranos ⁽¹²⁾.

Aun así, el metaanálisis de Ilic demostró que no hubo diferencias significativas en mortalidad, mientras que el hecho de cribar derivó en la realización de pruebas diagnósticas que provocaban daños a los pacientes, incluyendo dolor, infección y sangrado ⁽²⁾. Esta sospecha la comparte Vickers, que encuentra que hombres con

resultados positivos de PSA post-mortem han fallecido por otras causas que no fuese CdP. Esto podría confirmar la hipótesis de que muchos de los resultados positivos no son reales, o que ha detectado un tumor benigno que no requeriría pruebas invasivas o el tratamiento al que serían inducidos ⁽³⁾.

Otro estudio que indica beneficios de la prueba es el de Kimm. Concluye, aunque exista poca evidencia de la asociación de PSA alto y mortalidad por CdP, los hombres asiáticos son la excepción, cumpliendo su función en este caso ⁽¹⁸⁾. Esto puede significar que existe diferencia entre razas o según geolocalización, por lo que se debería tener en cuenta en las recomendaciones y remarcar la importancia de individualizar ^(11,18).

Un posicionamiento intermedio sería el que adopta Etxebarria, que observa que los niveles de PSA fluctúan a lo largo del tiempo. Propone la implementación de una repetición de la prueba del PSA a unos meses de la primera, si se encontrasen niveles elevados. Esto reduciría el sobrediagnóstico y número de intervenciones posteriores (y gasto económico), ya que solamente se recomendaría una biopsia si la segunda sigue elevada ⁽⁷⁾. Aquí pues se introduce el concepto de vigilancia activa, ya que muchos de los tumores detectados no requieren tratamiento en ese momento. Por tanto, a pacientes de bajo riesgo se les controlaría repitiendo la prueba de PSA o la biopsia, y solamente si hubiese signos de progresión de enfermedad se decidiría por tratamiento curativo. Recomiendan a aquellos con elevado riesgo sí realizarse la prueba más a menudo, mientras que aumentarían los intervalos entre pruebas para los de bajo riesgo. Su eficacia, entonces, depende de su continuidad ^(7,11).

En cuanto a individualización, el estudio de Walter confirma que la edad (cuanto más mayor, mayor probabilidad), la raza (se estudiaron hombres latinos, negros y blancos), los antecedentes familiares y la cifra de corte de PSA (para que se considere positivo) determinan la probabilidad de resultados anormales. Encontraron que hombres de raza negra poseen mayor probabilidad de PSA alterado (13,8%), luego latinos (10%), y por último hombres blancos (8%) ⁽¹⁹⁾.

Basándose en las guías de la asociación americana de urología, Walter defiende que aumentar la cifra de corte para una biopsia a >10 ng/ml sería la actuación más efectiva a la hora de reducir el número de hombres de raza negra que son sobrediagnosticados ⁽¹⁹⁾.

A esta idea se suma Adami. Con una cifra tan baja como la actual, la especificidad de PSA es solamente del 44%, cosa que implicaría que un 56% de los resultados son falsos positivos y no tendrían cáncer detectable con biopsia ⁽⁴⁾.

En cuanto a la edad, el estudio de Alpert detecta que un seguimiento en hombres de 55 a 74 años sí sería beneficioso, mientras que no tendrá beneficio para aquellos <55 años ⁽¹¹⁾. Denton concluye que no se debería cribar mediante PSA a hombres >75 años, por su falta de evidencia ⁽¹⁾. Por otra parte, la Asociación Americana de Urología defiende que parar de cribar a los 70 años podría ser demasiado pronto en hombres sanos y tener graves consecuencias en un futuro ⁽²⁰⁾.

En cuanto al rol de la historia familiar de CdP, Colloca y Venturino encuentran que en aquellos con antecedentes familiares la prueba del PSA no es válido como predictor, ya que presentan mayor tendencia a realizarse la prueba, por lo que habrá mayor probabilidad de resultados positivos ⁽⁹⁾.

Actualmente a aquellos con antecedentes familiares se les realiza la prueba de PSA, seguido del tacto rectal (DRE). Además, a diferencia de otros grupos poblacionales, en este se considerará como factor de riesgo cifras de PSA entre 0 y 4 ng/ml, por lo que aumentará aún más el número de resultados positivos y la cifra de incidencia de la enfermedad. Por tanto, concluyen que será importante tener en cuenta la historia familiar cara a la realización de pruebas de cribado y vigilancia clínica. Esto permitirá una visión más subjetiva del paciente para decidir estrategias preventivas de la enfermedad ⁽⁹⁾.

Un gran problema al cual se afronta el CdP, en comparación con otros cánceres (cervix, colon...) es que, debido a su localización anatómica, para su tratamiento temprano es necesario cirugía mayor (prostatectomía) o radioterapia radical, provocando morbilidad en los hombres. Entre las consecuencias de esta se encuentran: disfunción eréctil (dos tercios), incontinencia urinaria (un tercio) o incluso problemas intestinales o de defecación. Estos efectos adversos, desafortunadamente, afectarían con la misma probabilidad tanto a aquellos que se beneficien del tratamiento como los que no ⁽⁴⁾. Aproximadamente un 90% de pacientes de bajo riesgo recibirán este tratamiento curativo, muchos por cirujanos poco acostumbrados al procedimiento, aumentando la probabilidad de complicaciones y disminuyendo la probabilidad de curación.

Vickers observa que parece ser que este sistema actual de detección de CdP se encuentra elaborada para minimizar beneficios y maximizar daños. Mientras que una prueba de

cribado debería evitar falsos positivos y disminuir el exceso de pruebas complementarias, el PSA no cumple con esto ^(7,12).

En cuanto a pruebas de diagnóstico, estudios recientes concluyen que el DRE debería estar contraindicado por no cumplir los requisitos de la OMS (no tiene evidencia que demuestre su efectividad y provoca daños que superan beneficios). Un DRE positivo solamente indica riesgo si tiene cifras de PSA elevadas. En cambio, niveles de PSA bajos, pero en rango de resultado positivo, el valor predictivo positivo del DRE es muy bajo, de 4 a 11%. Esto sugiere que solamente resultados elevados de PSA deberían ir seguidos de DRE. Además, la heterogeneidad de formación también es problemático, resultando en médicos que admiten no saber detectar con seguridad nódulos cancerígenos. Por esto, no lo recomiendan como prueba complementaria en atención primaria ^(7,21).

Por esta razón, Vickers reclama nuevas pruebas de detección por biomarcadores y encontraron (por medio de escalas: *Cancer Risk Calculators*) que la mayoría de los biomarcadores revisados predicen mejor que el PSA ⁽¹⁵⁾. Las nuevas líneas de investigación existentes para mejorar la identificación de CdP son las siguientes:

Stockholm3. Analítica de sangre que evalúa los niveles de proteína PSA total, PSA libre, Kallikrein2, MSMB, MIC y SNP (“Single Nucleotide Polymorphisms”). Tiene en cuenta información clínica del paciente (edad, biopsias previas, historia familiar, volumen prostático). Nos proporciona un porcentaje de riesgo de cáncer grado 2 ⁽¹⁵⁾.

Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR). Enzima metabólico encontrada en tejidos. Se detecta mediante biosensor electro-químico, pero un estudio explica que existe la posibilidad de detectarlo en fluidos corporales de pacientes con CdP ⁽¹⁰⁾.

Ultrasonografía transrectal (TRUS). Prueba ampliamente disponible y de bajo coste. Evalúa morfológicamente la próstata. Actualmente es utilizado como guía para las biopsias. A menudo se combina con MRI (*TRUS-MRI fusion*) para localizar mejor el tejido anómalo ⁽⁵⁾.

Resonancia Magnética (MRI). Modalidad que nos da información de anatomía, patología y extensión de lesión. Proporciona imágenes claras, distintos planos, radiación no ionizante, y se puede utilizar contraste para mayor diferenciación ⁽⁵⁾.

Resonancia Magnética con Espectroscopia (MRS). Permite la caracterización histológica, diferenciación entre tejido benigno y maligno, identificación de la agresividad del neoplasma y determina el pronóstico. Además, detecta alteraciones en el metabolismo de las células cancerígenas ⁽⁵⁾.

Resonancia Magnética Multiparamétrica. La unión entre varias técnicas de RM: resonancia de peso difuso (DWI: actúa diferenciando tumores de tejido sano), RM dinámica con contraste (DCE-MRI: distingue tejido maligno), y RM de imagen por espectroscopia (MRSI) ⁽²²⁾.

Difusion-Weighted Imaging (DWI). Permite visualizar las áreas de difusión restringida provocadas por las células compactas y poco espacio extracelular del CdP. Es un proceso rápido y proporciona una imagen contrastada entre tejidos neoplásicos y tejidos sin afectación ⁽⁵⁾.

Exosomas del PSA. Detección de exosomas CD81 que expresan PSA, como alternativa a detectar PSA solamente. En el medio ácido que crea un tumor se multiplican estas células, por lo que las cifras serán muy elevadas. Por tanto, indicaría la presencia de un tumor. Se analizaría por una muestra de sangre ⁽¹⁴⁾.

Test 4K. Prueba que mediante 4 proteínas *kallikrein* en plasma (fPSA, tPSA, iPSA y hPSA) es capaz de diferenciar entre pacientes con CdP agresivo que requieren biopsia, y aquellos con lesiones benignas de riesgo bajo. Se encuentra pendiente de aprobación por la FDA ⁽²³⁾.

La prueba de Stockholm3 disminuyó el número de biopsias en un 32%, aunque atrasó el diagnóstico en un 6% de hombres con riesgo de puntuación Gleason 2. Se detectaría el 94% de CdP clínicamente relevantes, cifras no obtenidas con el PSA. Por tanto, esta prueba disminuiría el número de biopsias innecesarias y por tanto el coste para el sistema sanitario. Lo importante de este estudio es que confirman que es transferible a la práctica clínica ⁽¹⁵⁾.

La prueba de las 4 proteínas kallikrein (4K) sí es capaz de diferenciar entre tejido benigno y maligno, reduciendo la cantidad de hombres que se someten a biopsia un 59%. Aún se encuentra pendiente de aprobación por la FDA ⁽²³⁾.

En otro estudio se ha visto que la enzima metabólica AMACR es un biomarcador altamente expresado en células cancerígenas prostáticas. Se vieron niveles 9 veces

superiores de la enzima en pacientes con CdP, por lo que lo consideran un biomarcador ideal. Por tanto, proponen una prueba de detección de PSA y AMACR, que sí tendría alta sensibilidad y especificidad ⁽¹⁰⁾.

En cuanto a los *PSA exosomes*, solamente los pacientes con CdP tienen cifras altas de vesículas expresando el exosoma CD81, por lo que sería válido para detectar la presencia de tumores malignos. Dicho esto, el estudio de Logozzi concluye que como prueba de cribado no invasivo sí es válido, porque no se han realizado pruebas clínicas en pacientes, solamente se ha podido comprobar su validez *in-vitro*. Tampoco se puede predecir el impacto en incidencia o prevención que tendría su utilización en la población general ⁽¹⁴⁾.

En el estudio de Sternberg se investigaron alternativas de detección por perfil genético, para tal de identificar de forma temprana el CdP, pero no pudo demostrar validez analítica y clínica suficiente. Concluye que se podría utilizar únicamente como elemento complementario para decidir si un hombre con riesgo bajo o intermedio se debería someter a tratamiento o a vigilancia activa. Donde sí se puede hacer uso es en aquellos hombres ya con riesgo de CdP hereditario. Se sigue investigando esta opción ^(13,23).

En el estudio de Lahoti también se comparan distintos métodos de cribado. Encuentra que entre los problemas más importantes está el coste. Descubre que el formato de prueba que más beneficio aporta, por su detección más acertada del tumor y su grado, su localización, características, pronóstico y relevancia clínica, además de ayudar a la hora de decidir el tratamiento adecuado, será la combinación entre MRI y MRS (con espectroscopio), pero no es factible como prueba para una primera investigación ⁽⁵⁾. Esta unión consiguió una media de sensibilidad del 73% ⁽²¹⁾. El que sí propone es el TRUS (ultrasonografía transrectal). Puede ser utilizado como método inicial de *screening*, sustituyendo al PSA, por su bajo coste, facilidad, amplia disponibilidad, rapidez y eficacia. Concluye que la combinación de MRI + MRS es la más exacta a la hora de realizar un diagnóstico, más que por separado. El MRI tiene beneficio si se utiliza sola pero la MRS es importante como complementaria, y se debería incluir en protocolos para la evaluación de patologías prostáticas. Concluyendo, Lahoti recomienda que la TRUS sea la prueba inicial para el cribado de CdP, y si el resultado fuese positivo (anomalías en el tejido), se hiciese el diagnóstico mediante resonancia magnética y contraste. Esta fusión MRI+TRUS permitiría mejor localización e información morfológica del tumor. Finalmente, la determinación del tratamiento y pronóstico se hará con la escala Gleason. Por tanto,

Lahoti también rechaza el PSA y DRE porque no puede localizar, identificar el grado, volumen ni agresividad del cáncer, cosa que la resonancia magnética sí puede hacer ⁽⁵⁾.

El estudio de Etxebarria también defiende que el TRUS permite un mejor diagnóstico e intervenciones más reguladas, mejor monitorización y tratamiento curativo individualizado. Rechaza la vigilancia por PSA en población asintomática, ya que encuentra que no existen pruebas de que aquellos diagnosticados por este medio tengan mejor proceso clínico y pronóstico que los identificados por sintomatología ⁽⁷⁾.

Es cierto que el objetivo de la prueba del PSA es detectar la enfermedad para solucionarla cuanto antes, pero Forbes propone un método de prevención: un nutriente, el licopeno (pigmento rojo de los carotenoides, encontrado en tomates, fresas, sandía...). Es un antioxidante que ayuda a prevenir la carcinogénesis, protegiendo el ADN, proteínas, lípidos y lipoproteínas de baja densidad. Por tanto, presenta características anticancerígenas. Defiende que se podría recomendar a los pacientes como método de prevención del CdP. Por tanto, sería interesante evaluar la diferencia que marcaría esta recomendación en pacientes con tumores benignos y no directamente intervenir y tratarlos. Dicho esto, acaba diciendo que se requiere más investigación para que se pueda considerar como válido ⁽²³⁾.

Aunque existan varias líneas de investigación en torno a biomarcadores, ninguna ha sido validada para el cribado poblacional, pero sí algunas permiten una estratificación, diferenciación y pronóstico ⁽²³⁾. Uno de los grandes problemas al que se afrontan estos estudios es que, para poder evaluar el efecto de la implementación de la prueba o cualquier cambio en su uso, se necesitarían largos períodos de estudio para poder observarse los resultados ⁽³⁾.

En lo que coinciden la mayoría de los estudios es que, aunque exista tan poca evidencia a favor del PSA no se ha implementado una alternativa. Entonces, se deberían ofrecer al paciente los conocimientos necesarios para que este pueda tomar la decisión de someterse a la prueba de manera informada, basada en la evidencia y teniendo en cuenta sus propias creencias. El estudio de Li encuentra que la toma de decisiones conjunta que es recomendada entre médico y paciente generalmente supone que la conclusión del

encuentro sea seguir adelante con la prueba. Esto puede ser debido a: la tendencia del médico a recalcar más los beneficios que los daños; que el paciente acude ya decidido que quiere realizarse la prueba; o que ha tenido lugar una discusión objetiva (informada y completa) pero el paciente prefiere seguir adelante con ella. Por tanto, es fundamental tener profesionales sanitarios con información completa y correcta, basada en evidencia, sobre los beneficios y riesgos del procedimiento, pero que también tengan las habilidades comunicativas necesarias para el encuentro con el paciente y que este pueda realizar una toma de decisiones con conocimientos adecuados ^(2,24).

Por todo esto, se reclama la investigación y validación de nuevas pruebas o biomarcadores eficaces que puedan sustituir el PSA. Considerando el gran riesgo de morbilidad post-biopsia (sepsis, sangrado, síntomas del tracto urinario), un cambio en la manera de cribar podría tener gran impacto para los pacientes y en gastos relacionados con el sobretratamiento ⁽¹⁵⁾.

Además, es importante que se cumpla con la decisión del paciente y sea él que elija, ya que se ha visto que a muchos se le ha recogido muestra de sangre, y con esta se ha realizado la prueba de PSA sin su conocimiento ni consentimiento ⁽⁴⁾.

Conclusiones

Nos encontramos ante un importante dilema ético, ya que a nivel internacional se está haciendo uso de una prueba que no se encuentra respaldada por evidencia suficiente. Lo que se concluye es que el uso del PSA conlleva un sobrediagnóstico de CdP por detección de tumores benignos y, por tanto, consecuencias, como puede ser la incontinencia urinaria, disfunción eréctil, dolor, sangrados, infecciones, etc. para estos pacientes por su sobretratamiento. Por tanto, no cumple con los requisitos necesarios para ser la prueba de cribado por excelencia del CdP.

Tras la realización de la revisión de la bibliografía, lo que observamos es la existencia de incertidumbre en profesionales y pacientes, ya que, a diferencia con otros cánceres, se encuentra que el gran problema para la comunidad sanitaria es la heterogeneidad, ya que existen diferencias en guías de distintos países o incluso de organizaciones de un mismo país, resultando en dos bandos; los que defienden (o la realizan por ausencia de alternativa) y los que rechazan el uso del PSA. Por esta razón es importante que a la hora de elaborar una guía que el panel de expertos tenga en cuenta las consecuencias más allá de la mortalidad: progresión de la enfermedad, el coste sanitario, la calidad de vida del paciente, etc. y no solo basar sus recomendaciones en beneficios potenciales y daños provocados ⁽⁶⁾.

No se puede negar que el PSA está fuertemente relacionado con CdP, y pocos biomarcadores disponibles predicen como este. Eso sí, no por esto se puede dar el visto bueno para cribar a la población, ya que varios estudios defienden que no discrimina a pacientes enfermos de CdP de aquellos que desarrollan condiciones benignas. Se podría utilizar como forma de estratificar riesgos, para enfocar la actuación posterior a aquellos considerados con riesgo en el momento, no los que podrían llegar a desarrollar la condición en un futuro.

Las situaciones que sí se podría seguir utilizando el *screening* por PSA (mientras no haya alternativa) sería si se utilizara una cifra de corte distinta según raza o edad; en hombres asiáticos (sí detecta adecuadamente), en hombres con antecedentes familiares (por su riesgo alto).

Entre las pruebas complementarias que son utilizadas actualmente, observamos que el tacto rectal (DRE) tampoco es efectivo, puesto que, aunque identifique correctamente

aquellos hombres con alto riesgo por PSA elevado, su eficacia y predictibilidad en aquellos con PSA menor es baja.

La baja especificidad del PSA hace que se reclame la investigación de alternativas válidas. Se ha observado que el test 4k, Stockholm3, la enzima AMACR, la combinación MRI+TRUS, o MRI+MRS son válidas para la detección de CdP a nivel poblacional, además de proporcionar mejores resultados que el PSA. Algunos deben ser aprobados por la FDA, pero otros ya se encuentran disponibles.

Faltaría más investigación para poder establecer una alternativa, además de un seguimiento de cifras de incidencia y mortalidad tras esta implementación. Pero es un proceso complicado ya que se necesitaría un periodo mayor a 10 años, dificultando la obtención de conclusiones. Mientras tanto, ya que se sigue dando este sobrediagnóstico de pacientes, será importante el tratamiento ofrecido e intentar minimizar las consecuencias posteriores para el paciente.

Cara al futuro, se podría estudiar a hombres con riesgo por antecedentes familiares, para así investigar los factores medioambientales de su entorno. De esta manera se partiría de una población de probabilidad muy similar de enfermar y se podría evaluar qué elementos son los que aumentan el riesgo de desarrollar CdP. Así, se intentaría abordar la “epidemia” de cáncer de próstata desde la raíz del problema.

Anexo 1: Representación en formato tabla de la ejecución de la búsqueda bibliográfica.

BASES DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	LÍMITES	RESULTADOS	SELECCIONADOS	UTILIZADOS
PubMed	((("prostate neoplasms") AND "prostate specific antigen") AND "screening test")	Sin límites.	0	0	3
	((prostate neoplasm) AND screening test) OR prostate specific antigen	Resumen disponible. Últimos 5 años (2014-2019)	9904	0	
	((("prostate neoplasms") AND "prostate specific antigen")	Resumen disponible. Últimos 5 años (2014-2019). Idioma: inglés o español.	56	8	
CINAHL	Prostate neoplasm AND prostate specific antigen test	Últimos 10 años (2009-2019).	4	2	6
	Prostate neoplasm AND screening test	Últimos 10 años (2009-2019).	1 (repetido)	1 (repetido)	
	Prostate specific antigen AND screening test	Últimos 10 años (2009-2019).	25	8	
CuidenPlus	("prostate neoplasm") AND ("prostate specific antigen")	Sin límites	0	0	-
	("prostate") AND (("specific") AND "antigen"))	Sin límites.	8	0	
Cochrane	"Prostate neoplasm" AND "prostate specific antigen"	En Título, Resumen o Palabras Clave.	11	2	2
	Prostate specific antigen	En Título, Resumen o Palabra Clave.	15	0	
Annual Reviews	Prostate neoplasm AND Prostate specific antigen	En título del documento. Últimos 10 años (2009-2019)	5	1	2
	Prostate Cancer	En título del documento.	7	2	

		Últimos 10 años (2009-2019).			
Scopus	("Prostate neoplasm") AND ("Prostate specific antigen")	En el título del documento.	41	0	6
		Últimos 5 años (2014-2019). Acceso abierto			
	("Prostate specific antigen") AND (screening AND test)	Últimos 2 años (2018-2019).	42	12	
Biblioteca UIB	("Prostate neoplasm") AND ("Prostate specific antigen")	Sin límites.	349	0	4
		(Prostate specific antigen) AND (screening test)	En título del documento.	41	
		Últimos 5 años (2014-2019).			
TOTALES			10467	41	23

Anexo 2: Nivel de Evidencia según la escala CEBM ⁽¹⁶⁾.

Tabla VI. Niveles de evidencia (CEBM)	
Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	Outcomes research (***), estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, bench research o first principles (*****)

Anexo 3: Grado de recomendación según la escala CEBM ⁽¹⁶⁾.

Tabla VII. Grados de recomendación (CEBM)	
Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Estudios de nivel 1.
B	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

La extrapolación se aplica cuando nuestro escenario clínico tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.

Anexo 4: Artículos seleccionados.

Título	Autores	Palabras Clave	Tipo de Estudio, Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación (según CEBM)
Optimization of Prostate Biopsy Referral Decisions (EEUU)	Denton BT, Balasubramanian H, Zhang J, Shah ND, Inman BA	PSA screening; biopsy; control-limit policy; partially observable Markov decision process; stopping time problem	Revisión sistemática de estudios de cohortes Nivel de evidencia: 2a Grado de recomendación: B
	Denton BT, Balasubramanian H, Zhang J, Shah ND, Inman BA. Optimization of Prostate Biopsy Referral Decisions. Manuf Serv Oper Manag [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 20];14(4):529–47. Available from: http://dx.doi.org/10.1287/msom.1120.0388		Estudian el efecto de la prueba del PSA según la edad, concluyendo que esta debería ser discontinuada en pacientes mayores a 75 años. La prueba es la que más se utiliza a nivel mundial, pero es rechazada por grandes asociaciones y organizaciones que velan por la prevención de la enfermedad y la salud del paciente.
Screening for prostate cancer	Ilic, Dragan Neuberger, Molly M Djulfbegovic, Mia Dahm, Philipp	Biopsy; Digital Rectal Examination; Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration; Fine-Needle; Mass Screening; Prostate; Prostate-	Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados Nivel de evidencia: 1a Grado de recomendación: A

(EEUU)		Specific Antigen; Prostatic Neoplasms; Randomized Controlled Trials	
	Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2019 Mar 21];(1). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004720.pub3		
	Revisión que pretende determinar si el cribado actual de cáncer de próstata disminuye la mortalidad de esta enfermedad, además de evaluar su impacto en calidad de vida y efectos adversos. Concluye que no disminuye de manera significativa la mortalidad.		
Screening for Prostate Cancer: Early Detection or Overdetection ?	Vickers, Andrew J. Roobol, Monique J. Lilja, Hans	prostate-specific antigen (PSA); prostatic neoplasms; radiotherapy; surgery	Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados Nivel de evidencia 1a Grado de recomendación: A
	Vickers AJ, Roobol MJ, Lilja H. Annu Rev Med [Internet]. 2011 Feb 18 [cited 2019 Mar 21];63(1):161–70. Available from: http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-050710-134421		
(EEUU)	Estudia el coste de la prueba del PSA en cuanto a número de hombres que pasan por ella o que se someten a biopsia o que tienen que ser tratados para prevenir una muerte. Propone la vigilancia activa en hombres de riesgo bajo, reduciendo intervenciones invasivas al mínimo.		
The prostate cancer pseudo-epidemic	Adami, Hans Olov	Early Intervention; Health Screening; Incidence; Prostate-Specific Antigen -- Blood; Prostatic Neoplasms	Revisión Sistemática de estudios de cohortes. Nivel de evidencia: 2a Grado de recomendación: B
	Adami HO. The prostate cancer pseudo-epidemic. In: Acta Oncologica [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 20]. p. 298–304. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02841860903584945		
(Suecia)	Investiga sobre la polémica actual del PSA, por los riesgos que ha presentado en la población cribada. Concluye que es una prueba muy limitada y que por su culpa se ha creado la “epidemia” de CdP.		
Role of Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy and Transrectal Ultrasound in	Lahoti, Amol Madanlal Dhok, Avinash Parshuram Rantnaparkhi, Chetana Ramesh Chandak, Nihar Umakant Rawat, Jitesh Subhash Tawari, Hitesh Sharad	Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Prostate, Prostatic Neoplasms Ultrasound, High-Intensity, Focused, Transrectal	Estudio de casos y controles: cross-sectional diagnostic study. Nivel de evidencia: 3b Grado de recomendación B.
	Lahoti AM, Dhok AP, Rantnaparkhi CR, Chandak NU, Rawat JS, Tawari HS. Role of Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy and Transrectal Ultrasound in Evaluation of Prostatic Pathologies with Focus on Prostate Cancer. Polish J Radiol [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 15];82:827–36. Available from: http://www.polradiol.com/abstract/index/idArt/903958		

Evaluation of Prostatic Pathologies with Focus on Prostate Cancer. (India)	Estudia el rol que podría adoptar la resonancia magnética para la detección de cáncer de próstata. Concluye que es la más exacta, unida a MRS o a TRUS, pero que aún no se encuentra oficialmente recomendada, por lo que propone el TRUS como primera línea de investigación.		
Cancer screening recommendations: An international comparison of high-income countries. (Mundial)	Ebell, Mark H Thai, Thuy Nhu Royalty, Kyle J	Breast cancer; Cancer screening; Cervical cancer; Colorectal cancer; Healthcare economics; Lung cancer; Overdiagnosis; Prostate cancer; Skin cancer	Revisión Sistemática. Grado de evidencia: 2a Nivel de recomendación: B Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: An international comparison of high income countries. Public Health Rev [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 20];39(1). Available from: http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?EbscoContent=dGJyMNxb4kSeqK44y9fwOLCmr1GepzSSsKe4S7WWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGnr0u0qLdOuePfgex9Yvf5ucA&T=P&P=AN&S=R&D=asn&K=128302167 Estudia las variaciones entre las recomendaciones en cuanto a cribado de la población entre países según su nivel de ingresos. Concluye que se deberían realizar las guías según los beneficios, daños y recursos disponibles en el contexto de ese país.
Prostate cancer incidence and mortality in Navarre (Spain) (España)	Etxeberria, J. Guevara, M. Moreno-Iribas, C. Burgui, R. Delfrade, I. Floristan, Y. Montesino, M. Ardanaz, Eva	Incidence; Mortality; Predictions; Prostate cancer; Trends	Revisión Sistemática de estudios de casos y controles. Nivel de evidencia: 3a Grado de recomendación: B Etxeberria J, Guevara M, Moreno-Iribas C, Burgui R, Delfrade I, Floristan Y, et al. Prostate cancer incidence and mortality in Navarre (Spain). An Sist Sanit Navar [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Mar 21];41(1):9–15. Available from: https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/59434/39295 Se analiza las tendencias de incidencia y mortalidad de CdP, global y por grupos de edad, para comparar la epidemiología pasada y actual. Concluye que las tasas de incidencia aumentan en hombres de 45-74 años y disminuye en >74 años, aunque disminuye la mortalidad en ambos grupos. Cambios en la utilización del PSA podrían alterar las tendencias futuras.
Screening for Prostate Cancer with the Prostate-	Hayes, Julia H. Barry, Michael J.	Prostate-specific antigen, Mass screening, Screening, Prostatic neoplasms, Prostate cancer, Clinical trial, Random, Placebo.	Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. Nivel de evidencia: 1a Grado de recomendación: A Hayes JH, Barry MJ. Screening for Prostate Cancer With the Prostate-Specific Antigen Test. Jama. 2014;311(11):1143

Specific Antigen Test (EEUU)	Revisión del efecto del efecto del cribado por PSA vs no cribar para CdP. Además, estudia el balance entre beneficios y daños obtenidos. Concluye que solamente aquellos hombres con preferencia de cribado deberían pasar por la prueba y aumentar la cifra de corte para una biopsia.		
The evolving role of familial history for prostate cancer (Italia)	Colloca, Giuseppe Venturino, Antonella	Family History; Prostatic Neoplasms; Familial and Genetic; Prostatic Neoplasms; Prognosis; Prostatic Neoplasms; Risk Factors	Revisión Sistemática de estudios de cohortes. Nivel de evidencia: 2a Grado de recomendación: B Colloca G, Venturino A. The evolving role of familial history for prostate cancer. Acta Oncol (Madr) [Internet]. 2011 [cited 2019 Mar 20];50(1):14–24. Available from: http://0-web.a.ebscohost.com.llull.uib.es/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=14&sid=b93cf36a-607e-4708-8813-354ded910203%40sdc-v-sessmgr01 Estudia el rol que adopta la historia familiar de un paciente en cuanto su riesgo de desarrollar CdP. Comenta que aquellos hombres con antecedentes familiares son diagnosticados y mueren a edades más tempranas. Además, describe la importancia de factores medioambientales.
Bioconjugated , Single-Use Biosensor for the Detection of Biomarkers of Prostate Cancer (EEUU)	Yao, Jiwei Wang, Yuan Dai, Yifan Liu, Chung Chiun	PSA, Biomarker, AMACR, Enzime, Biosensor.	Estudio de casos y controles. Nivel de evidencia: 3b Grado de recomendación: B. Yao J, Wang Y, Dai Y, Liu CC. Bioconjugated, Single-Use Biosensor for the Detection of Biomarkers of Prostate Cancer. ACS Omega [Internet]. 2018 Jun 30 [cited 2019 Mar 21];3(6):6411–8. Available from: http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.8b00634 Explica que aunque se utilice el PSA a nivel mundial, existe un biomarcador AMACR que se expresa altamente en células cancerígenas. Por tanto propone la detección del cáncer mediante esta enzima o la combinación de AMACR y PSA, por biosensor.
New Evidence for the Benefit of Prostate-specific Antigen Screening: Data From 400,887 Kaiser Permanente Patients. (EEUU)	Alpert, Paul F.	PSA screening, PSA for cause, Marker PSA, Prior PSA, PSA interval.	Estudio retrospectivo de cohortes. Nivel de evidencia: 2b Grado de recomendación: B Alpert PF. New Evidence for the Benefit of Prostate-specific Antigen Screening: Data From 400,887 Kaiser Permanente Patients. Urology [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Mar 21];118:119–26. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429518303765 Investiga el interval óptimo entre cribados. Encuentra que cribados anuales son beneficiosos en cuanto a incidencia en hombres de 55-74 años, y también reduce la mortalidad. Defiende el cribado anual, además de vigilancia activa para evitar sobretratamiento.
US Preventive Services Task	Guo, Yijun, Esposito, Michael	Diagnosis; Gleason score; Prostate neoplasms	Estudio de cohortes Nivel de evidencia: 2b

Force prostate-specific antigen screening guidelines result in higher Gleason score diagnoses (EEUU)	Simon, Robert Goldstein, Martin Sanzone, John Ciccone, Michael Lanteri, Vincent Margolis, Eric Sadhegi-Nejad, Hossein Gejerman, Glen Rome, Sergey Schlecker, Burton Pentakota, Sri-Ram Ciccone, Patrick		Grado de recomendación: B
	Guo Y, Esposito M, Simon R, Goldstein M, Sanzone J, Ciccone M, et al. US Preventive Services Task Force prostate-specific antigen screening guidelines result in higher Gleason score diagnoses. <i>Investig Clin Urol</i> [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 19];58(6):423. Available from: https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.6.423		
	Estudia el impacto que tuvo la publicación de las guías de USPSTF en 2012, comparando la incidencia de antes y después de ser adoptadas las recomendaciones. Concluyen que se redujo el número de biopsias pero aumentaron los casos de diagnosticados con cáncer avanzado.		
Molecular Profiles of Prostate Cancer: To Treat or Not to Treat (EEUU)	Sternberg, I. Vela, I. Scardino, P.	Active surveillance. Risk stratification. Genomic classifier	Revisión Sistemática de estudios de casos y controles Nivel de evidencia: 3a Grado de recomendación: B
	Sternberg IA, Vela I, Scardino PT. Molecular Profiles of Prostate Cancer: To Treat or Not to Treat. <i>Annu Rev Med</i> [Internet]. 2015 Jan 14 [cited 2019 Mar 21];67(1):119–35. Available from: http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-060413-112226		
	Explica el dilema que existe en torno al tratamiento ofrecido y los daños que puede provocar. Muchos médicos optan por tratamiento agresivo, cosa que ha hecho que se cuestionen los beneficios del cribado. Por esto, proponen la idea de estudio genético para la detección del cáncer.		
Increased PSA expression on prostate cancer exosomes in in vitro condition and in cancer patients	Logozzi, M Angelini, DF, Iessi, Elisabetta Mizzoni, D; Di Raimo, R; Federici, C Lugini, L Borsellino, G Gentilucci, A Pierella, F Marzio, V Sciarra, A	Acidity; ELISA; Extracellular vesicles; Nanoscale flow cytometry; PCa and BPH; PSA	Estudio de cohortes. Nivel de evidencia: 2b Grado de recomendación: B

(Italia)	Battistini, L Fais, S		
	Logozzi M, Angelini DF, Iessi E, Mizzoni D, Di Raimo R, Federici C, et al. Increased PSA expression on prostate cancer exosomes in in vitro condition and in cancer patients. <i>Cancer Lett</i> [Internet]. 2017 Sep 10 [cited 2019 Mar 20];403:318–29. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383517304184		
	Proponen la utilización de exosomas para la detección de cáncer. Explican que en el medio de un tumor es ácido, por lo que esto hace que se liberen más exosomas. Concluyen que es un método válido, pero aún no ha sido aprobado por la FDA.		
The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort	Möller, Axel Olsson, Henrik Grönberg, Henrik Eklund, Martin Aly, Markus Nordström, Tobias	Stockholm3, PSA, Screening, Detection, Prostate Cancer, MRI.	Estudio de cohortes. Nivel de evidencia: 2b Grado de recomendación: B
	Möller A, Olsson H, Grönberg H, Eklund M, Aly M, Nordström T. The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort. <i>Prostate Cancer and Prostatic Diseases</i> [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2019 Mar 21];137–42. Available from: http://www.nature.com/articles/s41391-018-0082-5		
	Estudio que evalúa los resultados de la prueba de detección por Stockholm3, y la eficacia de las biopsias posteriores. Concluyen que esta prueba redujo el número de biopsias, además de reducir el sobrediagnóstico. Aún así, fue capaz de mantener el número de cánceres avanzados detectados.		
(Suecia)			
A Supervised Learning Tool for Prostate Cancer Foci Detection and Aggressiveness Identification using Multiparametric magnetic resonance imaging/magn	D'Souza, W. Zhang, H. Naslund, M Md Daud Iqbal, G Wong, J Gullapalli, R Kirlik, G Mistry, N Papadimitrou, J Roys, S	Diagnostic imaging; Multiparametric MRI/MRSI; Predictive modeling; Prostate cancer	Estudio de cohortes. Nivel de evidencia: 2b Grado de recomendación: B
	D'Souza W, Zhang H, Naslund M, Md Daud Iqbal G, Wong J, Gullapalli R, et al. A Supervised Learning Tool for Prostate Cancer Foci Detection and Aggressiveness Identification using Multiparametric magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy imaging. <i>Cancer Inform</i> [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2019 Mar 21];17:1–8. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1176935118786260		

etic resonance spectroscopy imaging (EEUU)	Rechazan los métodos actuales de cribado, por el sobrediagnóstico y sobretratamiento que suponen. Proponen la utilización de Resonancia Magnética Multiparamétrica, que comprueban que es útil para la detección, caracterización y evaluación de su agresividad.		
What can be expected from prostate cancer biomarkers? A clinical perspective (Polonia-Europa)	Zapała, Piotr Dybowski, Bartosz Poletajew, Sławomir Radziszewski, Piotr	Biomarkers; Molecular tests; Panel tests; Prostate cancer; Screening	Revisión Sistemática de estudios de casos y controles. Nivel de evidencia: 3a Grado de recomendación: B
	Zapała P, Dybowski B, Poletajew S, Radziszewski P. What can be expected from prostate cancer biomarkers? A clinical perspective [Internet]. Vol. 100, Urologia Internationalis. 2018 [cited 2019 Mar 21]. p. 1–12. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/479982 Observan el rápido desarrollo de nuevos métodos de detección de CdP. Nuevos biomarcadores son capaces de identificar y estratificar el riesgo del tumor. Muchos ya han sido validados, pero pocos se encuentran disponibles.		
Lycopene for the prevention of prostate cancer (Australia)	Forbes, Kristian Ilic, Dragan Hassed, Craig	Prevention; Control; Anticarcinogenic Agents; Therapeutic use; Carotenoids; Lycopene; Prostate-Specific Antigen; Prostatic Neoplasms; Randomized Controlled Trials	Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. Nivel de evidencia: 1a Grado de recomendación: A
	Forbes K, Ilic D, Hassed C. Lycopene for the prevention of prostate cancer [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2019 Mar 21]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008007.pub2 Buscan maneras de abordar el cáncer de próstata desde la prevención. Proponen la recomendación de licopeno (un nutriente) en la dieta de los pacientes. Se encuentra pendiente de investigación.		
Screening Prostate-specific Antigen Concentration and Prostate Cancer Mortality: The Korean Heart Study (Asia)	Kimm, Heejin Mok, Yejin Platz, Elizabeth A Shin, Sang Yop Jee, Sun Ha	PSA, Screening test, Prostate Cancer, Mortality.	Estudio prospectivo de cohortes. Nivel de evidencia: 2b Grado de recomendación: B
	Kimm H, Mok Y, Platz EA, Shin SY, Jee SH. Screening Prostate-specific Antigen Concentration and Prostate Cancer Mortality: The Korean Heart Study. Urology [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 20];85(5):1111–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.02.014 Evalúan la asociación entre PSA y mortalidad por cáncer de próstata en la población asiática. Descubren que la relación entre PSA y mortalidad es mayor en hombres más jóvenes, y en hombres de peso mayor.		

Probability of an Abnormal Screening Prostate-specific Antigen Result Based on Age, Race, and Prostate-specific Antigen Threshold (EEUU)	Walter, LC Freedland, SJ Kirby, KA Powell, AA Fung, KZ Hoffman, RM Espaldon, R	Prostate Cancer, PSA, PSA threshold, Screening test, Race, Age.	Estudio de cohortes. Nivel de evidencia: 2b Grado de recomendación: B
	Walter LC, Freedland SJ, Kirby KA, Powell AA, Fung KZ, Hoffman RM, et al. Probability of an Abnormal Screening Prostate-specific Antigen Result Based on Age, Race, and Prostate-specific Antigen Threshold. Urology [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 20];83(3):599–605. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.051 .		
	Pretenden determinar la distribución de valores de cribado de PSA según edad, según la cifra de corte, y según la raza. Encuentran que aumenta con la edad y en la raza negra. Por tanto la edad, la raza y la cifra de corte sí afectan la prevalencia de un resultado anómalo.		
American urological association (AUA) guideline on prostate cancer detection: Process and rationale (EEUU)	Carter, H Ballentine	PSA; early detection; prostate cancer; screening	Revisión Sistemática de estudios de cohortes. Nivel de evidencia: 2a Grado de recomendación: B
	Carter HB. American urological association (AUA) guideline on prostate cancer detection: Process and rationale. BJU Int [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 20];112(5):543–7. Available from: http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?EbscoContent=dGJyMNxb4kSegK44y9fwOLCmr1GeprZSsKm4S7SWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGnr0u0qLdOuePfgeyx9Yvf5ucA&T=P&P=AN&S=R&D=asn&K=89599266		
	Estudian los beneficios que puede llegar a tener el PSA, pero no encuentran evidencia que lo apoye. Solamente en hombres de 55-69 años encuentran que los beneficios superan los riesgos.		
Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis	Naji, L Randhawa, H Sohani, Z Dennis, B Lautenbach, D Kavanagh, O Bawor, M Banfield, L Profetto, J	Diagnosis; Digital rectal examination; Malignancy; Primary health care; Prostatic neo-plasms	Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. Nivel de evidencia: 1a Grado de recomendación: A

(Canada)	<p>Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. Ann Fam Med [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 20];16(2):149–54. Available from: https://doi.org/10.1370/afm.2205</p>		
	<p>Evalúan la capacidad diagnóstica que presenta el DRE para el cáncer de próstata. No se encuentra mucha evidencia a favor de su utilización, por lo que recomiendan reducir su utilización en atención primaria.</p>		
Pre-screening Discussions and Prostate-Specific Antigen Testing for Prostate Cancer Screening (EEUU)	Li, Jun Zhao, Guixiang Hall, Ingrid J	PSA, Prostate Cancer, Screening Test, Shared decisions, Discussions.	Estudio de casos y controles. Nivel de evidencia: 3b Grado de recomendación: C
	<p>Li J, Zhao G, Hall IJ. Pre-screening Discussions and Prostate-Specific Antigen Testing for Prostate Cancer Screening. Am J Prev Med [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 20];49(2):259–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2015.02.007</p>		
	<p>Pretenden explicar la importancia que tiene la toma de decisiones conjunta entre paciente y médico en torno a la prueba del PSA. Será necesario, entonces, obtener todos los conocimientos necesarios para una toma de decisiones informada.</p>		

Bibliografía

1. Denton BT, Balasubramanian H, Zhang J, Shah ND, Inman BA. Optimization of Prostate Biopsy Referral Decisions. *Manuf Serv Oper Manag* [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 20];14(4):529–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1287/msom.1120.0388>
2. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2019 Mar 21];(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004720.pub3>
3. Vickers AJ, Roobol MJ, Lilja H. Screening for Prostate Cancer: Early Detection or Overdetection? *Annu Rev Med* [Internet]. 2011 Feb 18 [cited 2019 Mar 21];63(1):161–70. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-050710-134421>
4. Adami HO. The prostate cancer pseudo-epidemic. In: *Acta Oncologica* [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 20]. p. 298–304. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02841860903584945>
5. Lahoti AM, Dhok AP, Rantnaparkhi CR, Chandak NU, Rawat JS, Tawari HS. Role of Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy and Transrectal Ultrasound in Evaluation of Prostatic Pathologies with Focus on Prostate Cancer. *Polish J Radiol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 15];82:827–36. Available from: <http://www.polradiol.com/abstract/index/idArt/903958>
6. Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: An international comparison of high income countries. *Public Health Rev* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 20];39(1). Available from: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?EbscoContent=dGJyMNxb4kSeqK44y9fwOLCmr1GeprZSsKe4S7WWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGnr0u0qLdOuePfgeyx9Yvf5ucA&T=P&P=AN&S=R&D=asn&K=128302167>
7. Etxeberria J, Guevara M, Moreno-Iribas C, Burgui R, Delfrade I, Floristan Y, et al. Prostate cancer incidence and mortality in Navarre (Spain). *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Mar 21];41(1):9–15. Available from: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/59434/39295>
8. Hayes JH, Barry MJ. Screening for Prostate Cancer With the Prostate-Specific Antigen Test. *Jama*. 2014;311(11):1143
9. Colloca G, Venturino A. The evolving role of familial history for prostate cancer. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2011 [cited 2019 Mar 20];50(1):14–24. Available from: <http://0-web.a.ebscohost.com.llull.uib.es/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=14&sid=b93cf36a-607e-4708-8813-354ded910203%40sdc-v-sessmgr01>

10. Yao J, Wang Y, Dai Y, Liu CC. Bioconjugated, Single-Use Biosensor for the Detection of Biomarkers of Prostate Cancer. ACS Omega [Internet]. 2018 Jun 30 [cited 2019 Mar 21];3(6):6411–8. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.8b00634>
11. Alpert PF. New Evidence for the Benefit of Prostate-specific Antigen Screening: Data From 400,887 Kaiser Permanente Patients. Urology [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Mar 21];118:119–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429518303765>
12. Guo Y, Esposito M, Simon R, Goldstein M, Sanzone J, Ciccone M, et al. US Preventive Services Task Force prostate-specific antigen screening guidelines result in higher Gleason score diagnoses. Investig Clin Urol [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 19];58(6):423. Available from: <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.6.423>
13. Sternberg IA, Vela I, Scardino PT. Molecular Profiles of Prostate Cancer: To Treat or Not to Treat. Annu Rev Med [Internet]. 2015 Jan 14 [cited 2019 Mar 21];67(1):119–35. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-060413-112226>
14. Logozzi M, Angelini DF, Iessi E, Mizzoni D, Di Raimo R, Federici C, et al. Increased PSA expression on prostate cancer exosomes in in vitro condition and in cancer patients. Cancer Lett [Internet]. 2017 Sep 10 [cited 2019 Mar 20];403:318–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383517304184>
15. Möller A, Olsson H, Grönberg H, Eklund M, Aly M, Nordström T. The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort. Prostate Cancer and Prostatic Diseases [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2019 Mar 21];137–42. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41391-018-0082-5>
16. Jovell AJ, Navarro-Rubio M, Saha S, Hoerger TJ, Pignone MP, Teutsch SM, et al. Periodic Health Examination. The periodic health examination [Internet]. Vol. 107, • Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día. 1996 [cited 2019 May 18]. Available from: www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
17. Forbes K, Ilic D, Hased C. Lycopene for the prevention of prostate cancer [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2019 Mar 21]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008007.pub2>
18. Kimm H, Mok Y, Platz EA, Shin SY, Jee SH. Screening Prostate-specific Antigen Concentration and Prostate Cancer Mortality: The Korean Heart Study. Urology [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 20];85(5):1111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.02.014>

19. Walter LC, Freedland SJ, Kirby KA, Powell AA, Fung KZ, Hoffman RM, et al. Probability of an Abnormal Screening Prostate-specific Antigen Result Based on Age, Race, and Prostate-specific Antigen Threshold. *Urology* [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 20];83(3):599–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.051>
20. Carter HB. American urological association (AUA) guideline on prostate cancer detection: Process and rationale. *BJU Int* [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 20];112(5):543–7. Available from: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?EbscoContent=dGJyMNxb4kSeqK44y9fwOLCmr1GeprZSsKm4S7SWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGnr0u0qLdOuePfgeyx9Yvf5ucA&T=P&P=AN&S=R&D=asn&K=89599266>
21. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 20];16(2):149–54. Available from: <https://doi.org/10.1370/afm.2205>
22. D’Souza W, Zhang H, Naslund M, Md Daud Iqbal G, Wong J, Gullapalli R, et al. A Supervised Learning Tool for Prostate Cancer Foci Detection and Aggressiveness Identification using Multiparametric magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy imaging. *Cancer Inform* [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2019 Mar 21];17:1–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1176935118786260>
23. Zapala P, Dybowski B, Poletajew S, Radziszewski P. What can be expected from prostate cancer biomarkers? A clinical perspective [Internet]. Vol. 100, *Urologia Internationalis*. 2018 [cited 2019 Mar 21]. p. 1–12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/479982>
24. Li J, Zhao G, Hall IJ. Pre-screening Discussions and Prostate-Specific Antigen Testing for Prostate Cancer Screening. *Am J Prev Med* [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 20];49(2):259–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2015.02.007>